

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ БІОХІМІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ДІЇ СУЧАСНИХ АНТИДІАБЕТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших тяжких захворювань як за перебігом та ускладненнями, так і за показниками інвалідності та смертності, що має неухильну тенденцію до зростання. За даними ВООЗ, 2 відсотки населення України потерпає від цієї патології. Запобігання розвитку такого небезпечного захворювання та його ефективне лікування – актуальна проблема сучасної біохімічної фармакології.

Майже 90% усіх хворих на ЦД мають інсуліннезалежну форму ЦД 2-го типу¹. Існує кілька груп препаратів, які знижують концентрацію глюкози в крові (рис. 1), впливаючи на її рівень різними шляхами: стимулюючи утворення і секрецію інсуліну (препарати групи сульфанілсечовини, меглітиніди); підвищуючи чутливість периферійних тканин до інсуліну (бігуаніди, тіазолідиндіони); знижуючи абсорбцію глюкози в кишечнику (інгібітори α -глікозидази) [2].

Похідні сульфанілсечовини (у 1942 р. їх відкрив Марсель Жанбон) понад 50 років використовують для лікування цукрового діабету 2-го типу. Серед широкого арсеналу сульфамідних препаратів розрізня-

ють лікарські засоби першої (толбутамід, хлорпропамід), другої (глібенкламід, гліпізид, гліквідон, гліклазид) і третьої (глімпірид) генерації [3].

Усі препарати мають спільну корову структуру (S-фенілсульфанілсечовину) і відрізняються радикалами фенольного кільця в параположенні та замісниками параN-кінцевої групи сечовини (рис. 2). Гіпоглікемічні властивості цих речовин визначає природа р-радикалу бензойного кільця. Ефективність цих препаратів пов'язують зі специфічною відстанню між атомом нітрогену замісника й атомом нітрогену сульфонаміду. Замісники паратермінального нітрогену сечовини мають певний розмір і визначають гідрофобні властивості молекули. Препарати з N-метилзамісником неактивні, з N-етилзамісником виявляють незначну активність, а N-пропіл- та N-гексилрадикали надають молекулі значної активності. Вона стає неактивною, коли N-замісник має 12 або більше атомів карбону.

Механізм дії похідних сульфанілсечовини полягає в стимуляції β -клітин підшлункової

¹ ЦД 2-го типу – хронічне ендокринно-обмінне захворювання, специфічним обов'язковим проявом якого є порушення вуглеводного обміну з прогресивним зростанням рівня глюкози в крові і глюкозурією [1]. Гіперглікемія розвивається внаслідок дії трьох основних механізмів: зниження секреції інсуліну через функціональну недостатність інсулярного апарату; резистентність тканин до інсуліну і недостатня утилізація глюкози; інтенсифікація глюконеогенезу в печінці.

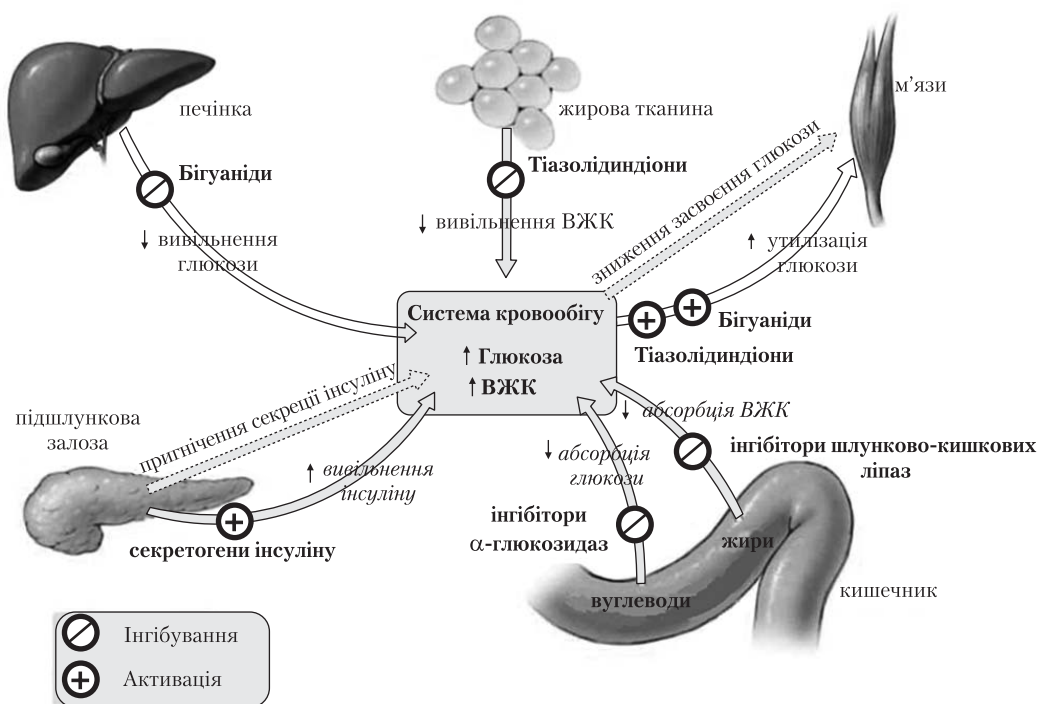


Рис. 1. Механізми дії основних гіпоглікемічних препаратів [2]

залози до вивільнення ними інсуліну [4]. Стимулюючи секрецію інсуліну, вони не впливають на синтез гормону. Встановлено, що похідні сульфанілсечовини взаємодіють зі специфічними рецепторами АТФ-залежних калієвих каналів (K_{ATP} -канали), які розміщені на плазматичній мембрані β -клітин і регулюють надходження K^+ усередину та навпаки. Ці канали становлять октамерний комплекс, що складається із субодиниць двох типів: субодиниця першого типу – внутрішня частина K_{ATP} -каналу Кіг 6.2., яка функціонує як АТФ-чутлива пора K_{ATP} -каналу; субодиниця другого типу регуляторна – сульфанілсечовинний рецеп-

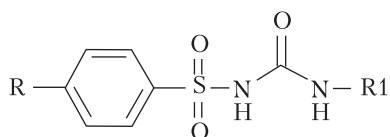


Рис. 2. Загальна структура препаратів, похідних сульфанілсечовини

тор (SUR), здатна взаємодіяти з препаратами сульфанілсечовини [5]. Ця субодиниця не лише визначає чутливість Кіг 6.2. до препаратів сульфанілсечовини, але й відповідає за чутливість до дії MgАДФ і препаратів типу діазоксиду, які стимулюють відкривання K_{ATP} -каналів (рис. 3).

У неактивній β -клітині K_{ATP} -канали відкриті. При підвищенні рівня глюкози в плазмі крові її поглинання та метаболізм посилюють β -клітини. Метаболіти глюкози (АТФ) викликають закриття K_{ATP} -каналів, що в свою чергу зумовлює деполаризацію клітинної мембрани, відкриття потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів і надходження Ca^{2+} всередину клітини [6]. Підвищення рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+} стимулює екзоцитоз інсулінвмісних секреторних гранул. Препарати сульфанілсечовини безпосередньо взаємодіють із K_{ATP} -каналами, проваючи їхнє закриття, та ініціюють аналогічний ланцюг подій, що спричинює секрецію інсу-

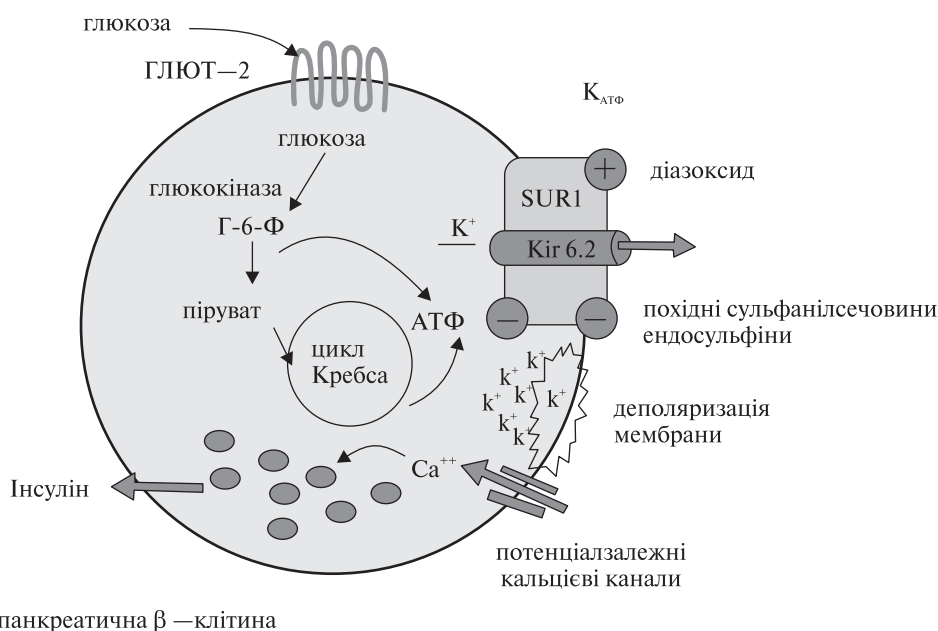


Рис. 3. Механізм секреції інсуліну при стимуляції підвищеною концентрацією глюкози або препаратами сульфаніламідного ряду [5]

ліну (рис. 3). Отже, сульфаніламідні препарати, закриваючи K_{ATP} -канали, імітують передачу сигналу від надходження в клітину глюкози, що порушується при ЦД 2-го типу.

Установлено, що рецептори дії сульфаніламідних препаратів містяться на клітинах не лише підшлункової залози, а й серця, судин і деяких нейронів головного мозку [7]. Припускають, що калієві канали в клітинах екстрапанкреатичних тканин забезпечують взаємозв'язок клітинного метаболізму і збудливості мембрани, а рецептори, з якими взаємодіють сульфаніламідні препарати, призначені для природних біологічно активних речовин — ендосульфінів, механізм дії і значення яких для організму ще не встановлені. У клітинах серця K_{ATP} -канали в нормі перебувають у закритому стані і відкриваються лише у відповідь на метаболічний стрес, який виникає, наприклад, при ішемії [8]. У цю мить спрацьовує фізіологічний захисний механізм, коли відкриваються K_{ATP} -канали гладком'язових клітин судин і кардіоміоцитів (нормальний стан,

коли вони закриті), що вповільнює роботу серця, знижує ризик розвитку аритмії та розширює коронарні судини. Тому препарати сульфанілсечовини, які неселективно блокують K_{ATP} -канали, можуть порушувати фізіологічні захисні процеси, призводячи до розвитку аритмії, і протидіяти розширенню коронарних артерій при ішемії [9].

Деякі препарати сульфанілсечовини мають периферійний ефект, стимулюючи транслокацію GLUT-4 (меншою мірою GLUT-2) та підвищуючи синтез ліпідів і глікогену в жировій і м'язовій тканинах [10].

Сьогодні в клінічній практиці застосування цукрознижувальних сульфаніламідних препаратів обмежене ризиком розвитку вторинної сульфамідорезистентності, причиною якої є використання запасів інсуліну в β -клітинах підшлункової залози. Отже, серед пероральних цукрознижувальних препаратів слід надавати перевагу тим, які не лише стимулюють вивільнення ендогенного інсуліну, а й знижують рівень глюкози за допомогою інших механізмів.

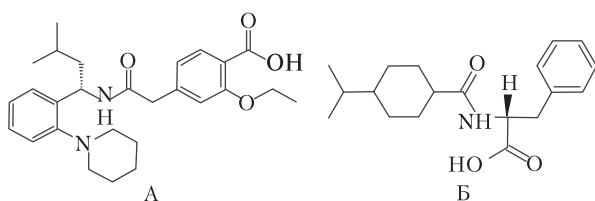


Рис. 4. Структура препаратів групи меглітинідів репаглініду (А) та нетеглініду (Б)

Останнім часом значну увагу приділяють нормалізації постпрандіальної глікемії. Доведено, що саме підвищення глюкози в крові в період після приймання їжі — дуже важливий чинник ризику розвитку судинних ускладнень при ЦД. Для зниження рівня постпрандіальної глікемії існують короткодійні таблетовані цукрознижувальні засоби — **меглітиніди**, механізм дії яких стимулює секрецію інсуліну протягом короткого проміжку часу після приймання їжі [11]. Оскільки стимуляція секреції інсуліну відбувається не постійно, а тільки в разі потреби — після приймання їжі, підшлункова залоза не так швидко виснажується та зменшується ризик розвитку гіпоглікемічних реакцій. Опосередковано ці препарати також підвищують чутливість до інсуліну периферійних тканин.

Препарати групи меглітинідів уведено в клінічну практику 1997 р. До регуляторів прандіальної глікемії меглітинідів відносять репаглінід (похідний бензойної кислоти) і нетеглінід (похідний D-фенілаланіну) (рис. 4). Як і похідні сульфанілсечовини, меглітиніди блокують K_{ATP} -канали (але зв'язуються з іншою ділянкою рецептора) і відкривають кальцієві канали, ініціюючи тим самим викид інсуліну [12].

Препарати групи бігуанідів ефективні лише за наявності в організмі хворого ендогенного або екзогенного інсуліну. У присутності інсуліну бігуаніди підвищують периферійну утилізацію глюкози, покращують ліпідний обмін, сприяють зменшенню маси тіла [13]. Пригнічуючи глю-

конеогенез, бігуаніди викликають підвищення вмісту сполук, які є попередниками глюкози в процесі глюконеогенезу (лактату, пірувату, аланіну). Накопичення лактату може стати причиною розвитку молочнокислого ацидозу (лактат-ацидоз), коли концентрація молочної кислоти в сироватці крові перевищує 7 ммоль/л (у нормі < 1,5), що супроводжується зниженням рН артеріальної крові [14].

На сьогодні в лікувальній практиці з препаратів групи бігуанідів дозволено використовувати лише метформін (рис. 5), вживання якого становить незначний ризик розвитку лактат-ацидозу.

Механізми, за допомогою яких метформін проявляє свої антигіперглікемічні ефекти, на сьогодні ще не достатньо вивчені. Основний ефект метформіну — зниження продукування глюкози печінкою, переважно через пригнічення глюконеогенезу та підвищення утилізації глюкози м'язовою тканиною. Установлено, що метформін активує аденозинмонофосфатзалежні протеїнкінази (АМРК) клітин печінки та м'язів [15]. Активація АМРК призводить до фосфорилування та інгібування основного ферменту ліпогенезу — ацетил-коензим-А-карбоксилази, що пригнічує синтез жирних кислот і сприяє їх окисненню. Крім того, активація АМРК клітин печінки пригнічує експресію транскрипційного фактора SREBP-1 (sterol-regulatory-element-binding-protein-1), який залучений у патогенез інсулінорезистентності, дисліпідемії та діабету. Пригнічення експресії SREBP-1 зменшує експресію ферментів ліпогенезу,

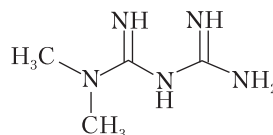


Рис. 5. Структура метформіну

що надалі проявляється в інгібуванні синтезу тригліцеридів.

Окрім зазначених ефектів, метформін також стимулює процес фібринолізу, який знижений у хворих на ЦД 2-го типу і є додатковим фактором тромбоутворення та судинних ускладнень діабету [16]. Цей препарат знижує рівень інгібітора активатора плазміногену-1 та може зменшувати проліферацію гладком'язових клітин у судинній стінці *in vitro* і швидкість атерогенезу в тварин.

Тіазолідиндіони (глітазони) використовують у клінічній практиці з 1997 р. Першим лікарським засобом цієї групи був троглітазон, але в 2000 р. його зняли з виробництва через високу гепатотоксичність. Сьогодні використовують лише два препарати цієї групи — піоглітазон та росиглітазон (рис. 6), які в основі хімічної структури мають тіазолідинове кільце.

Лікарські засоби цієї групи належать до синтетичних селективних агоністів ядерних рецепторів PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), які переважно експресовані в жирових клітинах і моноцитах та меншою мірою — у клітинах скелетних м'язів, печінки, нирок [17]. Ядерні рецептори PPAR γ виконують функції транскрипційних факторів і беруть участь у транскрипції інсулінзалежних генів, які регулюють синтез, транспортування і утилізацію глюкози. Зв'язування тіазолідиндіонів із рецепторами PPAR γ підвищує активність транспортерів глюкози (ГЛЮТ), які при стимуляції інсуліном переносять глюкозу з міжклітинного простору в цитоплазму інсулінзалежних клітин, що значно зменшує розвиток інсулінорезистентності. На підставі вивчення участі росиглітазону в регуляції експресії генів у адипоцитах людини з'ясовано, що стимуляція PPAR γ призводить до експресії мРНК субодиниці p85a фосфатидилінозитол-3-кінази, яка є однією з важливих ланок біологічної дії

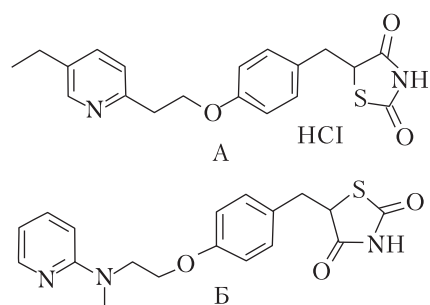


Рис. 6. Структура препаратів групи тіазолідиндіонів — піоглітазону (А) та росиглітазону (Б)

інсуліну, що впливає на транспортування і внутрішньоклітинний метаболізм глюкози [18]. Росиглітазон може впливати на диференціацію преадипоцитів таким чином, що в клітковині збільшується частка дрібних адипоцитів, які більш чутливі до дії інсуліну, ніж великі. Це додатково зменшує інсулінорезистентність жирової тканини. Тіазолідиндіони також знижують інсулінорезистентність β -клітин підшлункової залози, покращуючи їхній функціональний стан. Препарати цієї групи можуть знижувати глюкозотоксичні й ліпотоксичні ефекти, що сприяє підвищенню секреторної здатності β -клітин підшлункової залози, а також зменшує їхній апоптоз.

Тривала терапія тіазолідиндіонами може активізувати обмін Na⁺/H⁺ у дистальних каналцях нефронів, що супроводжується посиленням реабсорбції натрію і води та викликає затримку рідини в організмі [19]. Тіазолідиндіони метаболізуються переважно в печінці і можуть викликати дисфункцію гепатоцитів, що підвищує активність печінкових ферментів.

Для лікування ЦД 2-го типу застосовують також препарати, дія яких спрямована на зниження абсорбції глюкози в кишечнику, а саме — інгібітори α -глюкозидази. Механізм дії цих препаратів пов'язаний із пригніченням активності α -глюкозидази, яка бере участь у розщепленні в кишечнику складних вуглеводів до глюкози, спри-

яючи, таким чином, їх всмоктуванню [20]. Це зменшує абсорбцію глюкози в кров і знижує рівень глікемії. Основною побічною дією α -глюкозидазних інгібіторів є гастроінтестинальний ефект. На сьогодні інгібітори α -глюкозидази є основними препаратами для хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет.

Найвідомішим препаратом цієї групи є синтетичний полісахарид — акарбоза (рис. 7). Це єдиний серед пероральних цукрознижувальних препаратів лікарський засіб, який можна використовувати в лікуванні цукрового діабету 1-го типу.

Ураховуючи тісний зв'язок ожиріння та ЦД 2-го типу, перспективними для лікування цієї недуги є препарати, що контролюють вагу, пригнічуючи всмоктування жирів у шлунково-кишковому тракті. Серед таких препаратів нині широко застосовують орлістат [21]. Його терапевтична дія полягає в утворенні ковалентного зв'язку із серином, активного центру шлункових і панкреатичних ліпаз у просвіті шлунка і тонкого кишечника. Інактивовані ферменти при цьому втрачають здатність розщеплювати жири, що надходять у формі тригліцеридів, на вільні жирні кислоти і моногліцериди. Оскільки нерозщеплені тригліцериди не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, це зменшує надходження калорій в організм, що відповідно зменшує масу тіла. На жаль, орлістат під час лікування ЦД вживають лише пацієнти зі схильністю до ожиріння [22].

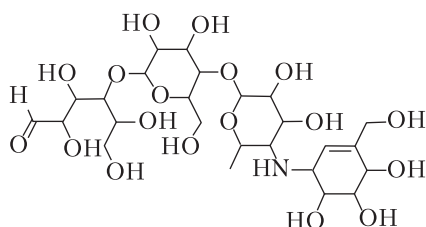


Рис. 7. Структура акарбози

Найближчим часом більш поширеними можуть стати нові групи пероральних цукрознижувальних препаратів, до яких належать інсуліноміметичні речовини (солі ванадію, вітамін К, пероксиди, окадаїнова кислота та ін.) та препарати, що посилюють метаболізм глюкози незалежно від інсуліну (магній, селен, цинк, хром та ін.).

В останніх наукових дослідженнях було встановлено, що ряд неорганічних сполук — солі ванадію, селену, молібдену і вольфраму — можуть імітувати ефекти дії інсуліну. Найкраще вивчено біологічну роль ванадію, інсуліноподібний ефект дії якого привертає увагу великої кількості дослідників [23, 24]. Інсуліноподібну дію можуть мати обидві біологічно активні форми ванадію — ванадат (+5) і ванадил (+4). Усі основні ефекти інсуліну, спрямовані на регуляцію метаболізму вуглеводів і ліпідів, можуть імітуватися сполуками ванадію *in vitro* та *in vivo*. Так, присутність ванадію стимулює транспортування глюкози і її метаболізм у жировій тканині, діафрагмі, скелетних м'язах і мозку. У печінці та м'язах посилюється синтез глікогену. Крім того, у печінці інгібується глюконеогенез, а в жировій тканині гальмується ліполіз і стимулюється ліпогенез. Дія ванадію на поглинання глюкози в скелетних м'язах зумовлена його впливом на експресію і транслокацію в плазматичну мембрану інсулінрегульованого транспортера ГЛЮТ-4.

Існує два основні механізми дії сполук ванадію: класичний, при якому сполуки діють через інсуліновий рецептор, та альтернативний шляхи — без інсулінового рецептора. В обох випадках ванадій виступає в ролі інгібітора протеїнтирозинфосфатаз — ферментів, що дефосфорилують залишки фосфотирозину в білках, які відіграють головну роль у передачі гормонального сигналу [25]. Відомо, що β -субодиниця інсулінового рецептора проявляє тирозинкіназну активність. При зв'язуванні інсуліну з рецептором відбувається автофосфорилу-

вання трьох регуляторних залишків тирозину в цитоплазматичному домені цієї субодиниці. Далі відбувається фосфорилування субстратів інсулінового рецептора та наступний каскад реакцій фосфорилування — дефосфорилування за участю різних кіназ і фосфатаз, серед яких найкраще характеризувано фосфатидилінозитол-3-кіназу і MAP-кіназу. При діабеті спостерігаємо зниження автофосфорилування β -субодиниці інсулінового рецептора і його тирозинкіназної активності. Показано, що ванадат здатний активувати тирозинкіназу рецептора інсуліну, перешкоджаючи дефосфорилуванню цього ферменту протеїнтирозинфосфатазами РТР-1В і РТР α [26]. Дослідження механізму інгібування РТР-1В довели, що ванадат є сильним зворотним конкурентним інгібітором цього ферменту ($K_i = 0,4$ мкМ). Водночас інгібування РТР-1В перванадатом відбувається в результаті незворотного окиснення залишку цистеїну, який бере участь у каталізі.

При альтернативному механізмі сполуки ванадію активують розчинні тирозинкінази, які беруть участь в інсуліноподібних ефектах, включаючи транспортування глюкози, в жирових клітинах [26]. У тварин із діабетом, які отримували ванадилсульфат, при зниженні резистентності до інсуліну та збільшенні числа рецепторів, зміни активності рецепторної тирозинкінази не відбувалися.

Отже, застосування ванадієвмісних сполук може бути перспективним при лікуванні захворювань, пов'язаних із резистентністю тканин до інсуліну, таких як ожиріння і ЦД 2-го типу. Отримані експериментальні дані дозволяють стверджувати, що сполуки ванадію, взаємодіючи з інсулін-сигнальною системою (на рівні рецептора або ж на пострецепторному рівні), можуть імітувати метаболічні ефекти інсуліну, посилювати чутливість рецепторів до цього гормону і подовжувати дію біологічної відповіді тканини на інсулін.

Відомо, що ванадій і його неорганічні сполуки погано всмоктуються в шлунково-кишковому тракті і виявляють певні токсичні ефекти [27]. Для поліпшення абсорбції, підвищення терапевтичної безпеки та ефективності було синтезовано різні органічні сполуки ванадію. Високу інсуліноподібну активність (її визначають на основі нормалізації рівня глюкози і вільних жирних кислот у крові експериментальних тварин) виявив біс(пірролідін-N-карбодитіоат)оксованадій (IV) [28]. Найкраще вивчена сполука біс(мальтолато)оксованадій (IV) — комплекс ванадилу з мальтолом (поширена харчова добавка) у пропорції 1:2 [27]. На думку авторів, органічні сполуки ванадію більш ефективні й безпечні порівняно з неорганічними.

Розроблення нових антидіабетичних лікарських засобів — актуальна проблема сучасних наукових досліджень. Лікування ЦД 2-го типу перш за все спрямоване на нормалізацію патогенетичних процесів, що лежать в основі захворювання — нормалізація концентрації глюкози в крові, зниження інсулінорезистентності й покращення функцій β -клітин. Для медикаментозної терапії застосовують засоби, що стимулюють утворення і секрецію інсуліну (препарати групи сульфанілсечовини, меглітиніди); підвищують чутливість до інсуліну периферійних тканин (бігуаніди, тіазолідиндіони); знижують абсорбцію глюкози в кишечнику (інгібітори α -глюкозидази). Серед широкого арсеналу цукрознижувальних лікарських засобів найчастіше віддають перевагу похідним сульфанілсечовини. Пероральні гіпоглікемізуювальні препарати інших груп мають тактичне, допоміжне значення, їх застосовують переважно в комбінації з похідними сульфанілсечовини або інсулінотерапією.

Необхідно відзначити величезну кількість побічних ефектів, які супроводжують лікування ЦД відомими на сьогодні гіпо-

глікемічними препаратами. Застосування в клінічній практиці цукрознижувальних сульфамідних препаратів обмежує ризик розвитку вторинної сульфамідорезистентності, причиною якої є використання запасів інсуліну в β -клітинах підшлункової залози. Тому при лікуванні ЦД варто віддавати перевагу комплексній терапії, застосовуючи препарати, які не лише стимулюють вивільнення ендogenousного інсуліну, а й знижують рівень глюкози за допомогою інших механізмів.

Найближчим часом більшого поширення можуть набути нові групи цукрознижувальних засобів, до яких належать інсуліноміметичні речовини (солі ванадію, вітамін К, омега-3 жирна кислота та ін.) та препарати, що посилюють метаболізм глюкози незалежно від інсуліну (магній, селен, цинк, хром та ін.).

1. *Большова Е.В.* Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа у детей и подростков // *Здоров'я України*. — 1998. — №8. — С. 34–36.
2. *Cheng A.Y., Fantus I.G.* Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus // *CMAJ*. — 2005. — Vol.172. — №2. — P. 213–226.
3. *Silvio E., Inzucchi M.D.* Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes // *JAMA*. — 2002. — Vol. 287. — №3. — P. 360–372.
4. *Panten U., Schwanstecher M., Schwanstecher C.* Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1996. — Vol.104. — №1. — P. 1–9.
5. *Reis A.F., Velho G.* Sulfonylurea receptor-1 (SUR1): genetic and metabolic evidences for a role in the susceptibility to type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Metab*. — 2002. — Vol. 28. — P.14–19.
6. *Ashcroft F.M., Gribble F.M.* ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion: their role in health and disease // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42. — P. 903–919.
7. *Catalina Hernández-Sánchez, Teresa L. Wood, Derek LeRoith.* Developmental and Tissue-Specific Sulfonylurea Receptor Gene Expression // *Endocrinology*. — 1997. — Vol.138. — №2. — P. 705–711.
8. *Nichols C.G., Lederer W.J.* Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system // *Am. J. Physiol*. — 1991. — Vol. 261. — №6. — P. 1675–1232.
9. *Brady P.A., Terzic A.* The Sulfonylurea Controversy: More Questions From the Heart // *JACC*. — 1998. — Vol. 31 — №5. — P. 950–959.
10. *Groop LC.* Sulfonylureas in NIDDM // *Diabetes Care*. — 1992. — Vol.15. — P. 737–754.
11. *Blicklé J.F.* Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials // *Diabetes & Metabolism*. — 2006. — Vol. 32. — №2. — P. 113–120.
12. *Malaisse W.J.* Mechanism of action of a new class of insulin secretagogues // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1999. — Vol.107. — №4. — P. 140–143.
13. *Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R.* Metformin: an update // *Ann. Intern. Med*. — 2002. — Vol.137. — P. 25–33.
14. *Bodmer M., Meier C. Krähenbühl S. et al.* Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: A nested case-control analysis // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31. — P. 2086–2091.
15. *Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J. et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest*. — 2001. — Vol.108. — №8. — P. 1167–1174.
16. *Горбенко Н.И., Горшунская М.Ю.* Метформин — средство выбора для предупреждения и уменьшения выраженности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Український медичний часопис*. — 2005. — №4. — С. 29–36.
17. *Diamant M., Heine R.J.* Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence // *Drugs*. — 2003. — Vol. 63. — P. 1373–1405.
18. *Rieusset J., Chambrier C., Bouzakri K. et al.* The expression of the p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase is induced by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor in human adipocytes // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44. — P. 44–554.
19. *Song J., Knepper M.A., Xinqun Hu, Verbalis J.G., Ecelbarger C.A.* Rosiglitazone Activates Renal Sodium- and Water-Reabsorptive Pathways and Lowers Blood Pressure in Normal Rats // *JPET*. — 2004. — Vol. 308. — №2. — P. 426–433.
20. *Lebovitz H.E.* Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes // *Diabetes Rev*. — 1998. — Vol. 6. — P. 132–145.
21. *Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B., Kelley D., McGill J., Taylor T. et al.* Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21. — №8. — P. 1288–1294.
22. *Hanefeld M., Sachse G.* The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab*. — 2002. — Vol. 4. — P. 415–423.
23. *Orvig C., Thompson K.H., Battell M., McNeill J.H.* Vanadium compounds as insulin mimics // *Met. Ions. Biol. Syst*. — 1995. — Vol. 31. — P. 575–594.
24. *Thompson K. H.* Vanadium and diabetes // *BioFactors*. — 1999. — Vol.10. — P. 43–51.
25. *Badmaev V., Prakash S., Majeed M.* Vanadium: A review of its potential role in the fight against diabetes //

- J. Alternat. Complement. Med. — 1999. — Vol. 5. — P. 273–291.
26. *Sekar N., Li J., Shechter Y.* Vanadium salts as insulin substitutes: mechanisms of action, a scientific and therapeutic tool in diabetes mellitus research // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 339–359.
27. *McNeill J.H., Yuen V.G., Hoveyda H.R., Orvig Chris.* Bis(maltolato)oxovanadium(IV) is a potent insulin mimic // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35. — №8. — P. 1489–1491.
28. *Watanabe H., Nakai M., Komazawa K., Sakurai H.* Bis-pyrrolidin-N-carbodithiato oxovanadium (IV) is a potent insulin mimic // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37. — P. 876–877.

*Т. Галенова, В. Конопельнюк, Л. Кот,
О. Богданова, Л. Остапченко*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ БІОХІМІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ДІЇ СУЧАСНИХ АНТИДІАБЕТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Резюме

Цукровий діабет 2-го типу — хронічне ендокринне захворювання, що характеризується гіперглікемією та інсулінорезистентністю периферійних тканин. Гіпоглікемічні препарати знижують концентрацію глюкози в крові, впливаючи на її рівень різними шляхами. У статті проаналізовано механізм дії, ефективність і основні недоліки різних класів сучасних антидіабетичних засобів (похідних сульфанілсечовини, меглітинідів, бігу-

лідів, тiazолідиндіонів та інгібіторів α -глюкозидази). Акцентовано увагу на перспективності використання в лікуванні цукрового діабету 2-го типу нового класу інсулінміметичних речовин, солей ванадію.

Ключові слова: антидіабетичні засоби, нормалізація концентрації глюкози в крові, зниження інсулінорезистентності, покращення функцій β -клітин.

*Т. Galenova, V. Konopelnyuk, L. Kot,
O. Bogdanova, L. Ostapchenko*

COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOCHEMICAL MECHANISMS ACTION OF THE MODERN ANTIDIABETIC MEDICINES

Summary

Type 2 diabetes mellitus is a chronic endocrine disease characterized by hyperglycemia and peripheral tissue insulin resistance. Hypoglycemic medicines bring glucose concentration in blood down affecting its level by different ways. The article provides analysis of action mechanism, efficiency and main disadvantages of the different classes of modern antidiabetic medicines (derivatives of sulfanilurea, meglitinides, biguanides, thiazolidinediones and α -glucosidase inhibitors). Consideration was given to perspective use of a new class of insulin mimetics (vanadium salts) in treatment of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: antidiabetic medicines, normalization of glucose concentration, decrease of insulin resistance, improvement of β -cells functions.